

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	釧 持 広 知
主 論 文 題 名 The effects of advanced age and serum α_1 -acid glycoprotein on docetaxel unbound exposure and dose-limiting toxicity in cancer patients (がん患者におけるドセタキセル非結合形曝露量と用量制限毒性に対する年齢と血清 α_1 -酸性糖タンパク質の影響)				
(内 容 の 要 旨) ドセタキセルは乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、頭頸部癌など多くの癌腫に有効性が示されている抗がん剤である。 α_1 -酸性糖タンパク質 (α_1 -Acid Glycoprotein : AAG) はドセタキセルの主な結合タンパク質であり、ドセタキセルの効果・副作用に影響すると考えられている。しかし、高齢者におけるドセタキセルの薬物動態および薬力学へのAAGの影響についての検討はない。そこで、高齢および非高齢がん患者において、ドセタキセル非結合形の生体曝露量と用量制限毒性である好中球数減少に対するAAGの影響を明らかにするため、前向き臨床試験を行った。 2014年8月から2015年5月の期間に、ドセタキセル ($60\text{mg}/\text{m}^2$, day1, 3週毎) 単剤が投与された非小細胞肺癌患者51人を対象 (75歳以上の高齢者は17人) とし、ドセタキセルの薬物動態、非結合形分率 (unbound fraction: fu)、1コース目における好中球数減少の程度、血清タンパク質 (AAGとアルブミン)、投与前の好中球数を評価した。ドセタキセル薬物動態と投与に伴う好中球数減少に対して、有意に影響しうる因子を明らかにするために母集団解析を行った。 ドセタキセルのクリアランス (CL) は年齢とは中等度の相関 ($R^2 = 0.086$, $P < 0.05$) を認めるも、血清AAGは強い相関を認め ($R^2 = 0.505$, $P < 0.0001$)、血清アルブミンとは負の相関を認めた ($R^2 = 0.483$, $P < 0.05$)。また、多変量解析では、CLと有意な相関を認めたのはAAGのみであった。また、fuは3.1~15.6%と個人差が大きく、血清AAGと弱い相関を認めたが、年齢やアルブミンとの相関は認めなかった。非結合形ドセタキセルの血中薬物濃度曲線下面積 (Area under the concentration-time curve: AUC) は75歳以上の高齢者 ($0.389 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 95%信頼区間; $0.329-0.448 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) では、75歳未満の患者 ($0.310 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 95%信頼区間; $0.268-0.352 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) と比較して有意に高かった。また、好中球数の最大減少率は非結合形ドセタキセルのAUCと関連し、治療前の好中球数に依存していた。治療前の好中球数が少ないほど、好中球数減少のグレードが高くなる結果となった。 以上の研究により、年齢に関わらず血清AAG値は非結合形ドセタキセルの曝露量と用量制限毒性である好中球数減少を決定することを見出した。血清AAG値と治療前の好中球数は、ドセタキセルによる治療を受ける患者の好中球数減少の予測因子になりうるということが明らかとなった。				